

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928

N° 19

**EXAMENS RADIOSCOPIQUES
ET RADIOLOGIQUES
D'ENROBAGES PILULAIRES**

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

Présentée et soutenue le

1928

PAR

CHARLES JOUVE

JURY

{ GORIS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
MASCRÉ, *Agrégé.*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1928

**Examens Radioscopiques
et Radiographiques
D'ENROBAGES PILULAIRES**

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928

N° 19

**EXAMENS RADIOSCOPIQUES
ET RADIOLOGIQUES
D'ENROBAGES PILULAIRES**

T H È S E

pour l'obtention du Diplôme de

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

Présentée et soutenue le

1928

PAR

CHARLES JOUVE

JURY { GORIS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
MASCRÉ, *Agrégé.*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1928

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. ✱, U I.
E. PERROT, Assesseur, O. ✱, U I.
G. DURSANT, Secrétaire, ✱, U I

PROFESSEURS

MM. H. GAUTIER, O. ✱, U I.....	Chimie minérale.
RADAIS, O. ✱, U I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut	
C. ✱, U I.....	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, U I.....	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, ✱, U I.....	Zoologie.
GRIMBERT, ✱, U I.....	Chimie biologique.
LEBEAU, O. ✱, U I.....	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, O. ✱, U I.....	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ✱, U I.....	Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, U I.....	Chimie analytique.
GORIS, ✱, U I.....	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, ✱, U I.....	Botanique générale.
TASSILLY U I.....	Physique.

Doyen honoraire : H. GAUTIER, O. ✱, U. I.

Prof. sseurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. ✱, U I. et A. VILLIERS, ✱, U I.

CHARGÉS DE COURS

MM. DAMIENS, ✱, U I.....	Minéralogie.
MARC HONNORAT, ✱, U I.	Législat. et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, ✱, U I.....	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, ✱, U I.	MM. LAUNOY, ✱, U I.	MM. PICON, U I.
DAMIENS, ✱, U I.	HÉRISSEY, ✱, U I.	FABRE, U A.
LUTZ, ✱, U I.	DELABY, U A.	MASCRÉ, U I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ✱, U I.....	Chimie générale.
COUSIN, ✱, U I.....	Chimie analytique.
SOUÈGES, U I.....	Micrographie.
LEROUX, U I.....	Physique.
DEVAL, U I.....	Microbiologie.
HERISSEY, ✱, U I.....	} Trav. génér. de 4 ^e année.
DELABY, U A.....	
PICON, U A. agrégés chargés des..	

Bibliothécaire en chef : M. BEAULIEUX, U I.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. GORIS

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX
ET HOSPICES CIVILS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand honneur
de nous inspirer le sujet de notre
thèse et d'en accepter la présidence.*

*Notre profonde admiration et nos
hommages respectueux.*

A MA FEMME

En remerciement de sa collaboration.

A MES PARENTS

En hommage de mon affection.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICI

A NEW HEAT TREATING

WILKINSON

Avant-Propos

Au moment de quitter cette Faculté de Pharmacie de Paris, ce n'est pas sans émotion que nous jetons un regard en arrière sur les cinq années où nous l'avons fréquentée comme étudiant.

C'est un sentiment de respectueuse reconnaissance que nous voulons exprimer ici aux maîtres éminents qui nous ont formé et dont le dévouement n'a d'égal que l'affectueuse sollicitude qu'ils nous ont témoignée.

Nous tenons à remercier en particulier M. le professeur GORIS d'avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire. Il nous a à chaque instant prodigué les conseils nécessaires pour mener à bonne fin notre travail et nous ne saurions oublier quelle influence favorable il a eue sur l'orientation de notre avenir. Que M. le Professeur GORIS veuille bien trouver dans ce travail l'hommage de notre profonde gratitude et de la très sincère admiration que nous lui portons.

Nos remerciements vont également à M. le Professeur COUTIÈRE et à M. le Professeur agrégé MASCRÉ, qui ont bien voulu nous faire l'honneur de se joindre à M. le Professeur GORIS pour constituer le

jury appelé à examiner cette thèse ; qu'ils reçoivent ici l'expression de notre entier dévouement.

Nous tenons à remercier aussi nos maîtres de la Faculté de Médecine de Paris et des Hôpitaux, et en particulier M. le Docteur Félix RAMOND, médecin à l'hôpital Saint-Antoine, qui a bien voulu nous accorder toutes les facilités pour faire nos examens radioscopiques dans son service, le regretté Docteur COYON, médecin de l'hôpital Saint-Antoine, et M. le Docteur ZIZINE, qui nous ont apporté une aide efficace dans notre tâche.

Nous ne voudrions pas terminer sans assurer notre bon camarade HERMABESSIÈRE, externe des hôpitaux, dont le concours nous a été précieux, de nos sentiments les plus cordiaux.

Introduction

Parmi les différents procédés préconisés pour l'absorption gastro-intestinale des médicaments, la médication pilulaire est un des plus usités. Pratiquement, dans ce cas, ceux-ci ne sont pas ingérés tels quels, mais enveloppés, « enrobés », dans certaines substances ; *l'enrobage* consiste donc à leur procurer un revêtement plus ou moins épais, et ceci pour différentes raisons que nous allons énumérer :

1° Le goût désagréable de certains médicaments a besoin d'être masqué, sous peine de les voir difficilement acceptés par les malades. Tel est le cas des *sels de quinine*.

Dans les pays où sévit le paludisme à l'état endémique, les sels de quinine sont la base du traitement non seulement curatif, mais encore prophylactique. Chacun connaît l'amertume de ce médicament et les indigènes de ces pays, souvent peu instruits de la nécessité de ce traitement, s'y refuseraient certainement par suite de l'amertume de la quinine, si on n'avait soin de leur distribuer celle-ci sous forme de pilules dragéifiées, ou enrobées de chocolat pour les jeunes enfants. De la sorte, la médication est ac-

ceptée sans difficulté, et même dans ces populations pauvres les pilules de quinine sont considérées presque comme une gourmandise, au point qu'il a pu se produire des cas d'intoxication par sels de quinine.

2° D'autres produits s'altérant facilement au contact de l'air ont besoin d'une couche isolante qui les en protège et permette de les conserver plus longtemps. Nous citerons en particulier les phénomènes d'oxydation dont les *sels de fer* sont le siège.

3° Pour certains médicaments, il est nécessaire parfois que l'on dissimule l'aspect désagréable et l'odeur qui gêneraient certainement le malade, tel est le cas de l'ipéca et de l'huile de foie de morue.

4° Le but poursuivi peut être aussi de faire parcourir à une pilule médicamenteuse le trajet supérieur du tube digestif et de l'amener intacte, pour produire son effet, dans l'intestin grêle.

Les raisons qui dictent cette façon de faire sont les suivantes :

a) Empêcher l'action de la salive et du suc gastrique sur les médicaments, dont ces deux sécrétions peuvent altérer l'activité.

Le Professeur BAUMEL écrit : « La pancréatine est de nul effet si on ne peut pas, comme le demande GUBLER, éviter la moindre altération dans l'estomac ».

b) Éviter l'intolérance gastrique vis-à-vis de certains médicaments.

Tel est le cas des médicaments qui provoquent des vomissements.

c) Protéger la muqueuse gastrique contre l'action irritante de certains produits. Nous empruntons au docteur Félix RAMOND (1), médecin de l'hôpital Saint-Antoine, le passage suivant tiré de son ouvrage « Les Dyspepsies » :

« La gastrite médicamenteuse sur laquelle HAYEM a heureusement appelé l'attention est beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit ; parmi les médicaments les plus irritants pour la muqueuse gastrique, on doit citer *l'antipyrine* et *l'aspirine* ; le *salicylate de soude* ; la *quinine*, les *iodures* et *bromures*, les *sels mercuriels*, le *santal*, la *créosote*. Celle-ci est peut-être justiciable de bon nombre de ces troubles gastriques des tuberculeux réputés comme fréquents il y a quelques années, et que l'on rencontre aujourd'hui plus rarement depuis que la créosote a perdu une partie de sa grande vogue d'autrefois ».

d) Spécialiser l'action médicamenteuse uniquement dans l'intestin grêle. Nous citerons comme exemple l'emploi de la tétraïodo-phénolphtaléine dans les examens radioscopiques de la vésicule biliaire.

e) Enfin, dans certains cas, associer deux médicaments dont l'un devra agir dans l'estomac et l'au-

(1) RAMOND Félix. — Les Dyspepsies, p. 50, Cussac, Paris 1920.

tre dans le duodénum. Il y aura lieu dans ce cas d'établir un enrobage concentrique séparant les deux médicaments.

MORTIMER GRANVILLE (1) recommande le procédé suivant :

« On prépare de petites pilules avec le médicament qui doit agir dans le duodénum. On les enrobe de kératine et avant que cet enrobage soit sec, on les roule dans la préparation qui doit se dissoudre dans l'estomac ».

Il est donc intéressant de se rendre compte de la façon dont les différents enrobages résistent aux sucs gastrique et duodénal, et nous avons pensé qu'il serait profitable dans ce but d'employer la radioscopie et la radiographie. On aura ainsi « in vivo » l'image même de la désintégration des enrobages.

Dans le cours de ce travail, nous compléterons les résultats de notre expérimentation par un exposé historique des expériences antérieures faites, avec chaque enrobage, par les auteurs qui ont étudié cette question « in vitro » au laboratoire et nous nous efforcerons de tirer des conclusions pratiques de tous ces résultats.

Nous nous sommes volontairement servis au cours de nos expériences de pilules faites à notre

(1) MORTIMER-GRANVILLE — Concentric Compostrs. Pills. *Rundschau für die Interessen der Pharm., Chem.*, 1886, 52, in *Jahresbericht der Pharm.* 1886, 312.

demande et sur nos indications par différents fabricants en gros, afin de nous trouver dans les conditions normales, c'est-à-dire celle d'un pharmacien qui s'adresse à un de ses fournisseurs pour des produits qu'on ne fabrique pas habituellement dans les officines.

Pour nous permettre de faire des examens radioscopiques, nous avons employé des pilules de carbonate de bismuth et nous nous sommes servis comme excipient d'un mélange de gomme arabique, de farine et de sirop de sucre.

Nous diviserons les enrobages en deux catégories suivant qu'ils sont solubles ou non dans l'estomac, adoptant à priori la division classique reprise par le docteur Samuel BERNHEIM, (1) sans présumer de ce que pourront être nos conclusions.

1. ENROBAGES SOLUBLES DANS L'ESTOMAC.

	}	Tolu
1) Vernis		Copal
		Sandaraque.

2) Gélatine.

3) Pilules argentées.

4) Pilules dragéifiées.

(1) BERNHEIM Samuel. — Administration intestinale des médicaments.
Thèse Doct. en Méd. Paris, Maloine, 1903.

II. ENROBAGES NON SOLUBLES DANS L'ESTOMAC.

- 1) Kératine.
- 2) Salol.
- 3) Gluten.

Dans une première partie, nous donnerons la description de la technique employée pour nous procurer les sucs gastrique et duodénal nécessaires à nos examens et les méthodes de dosages employées pour déterminer la composition chimique de ces sucs.

La seconde partie sera consacrée à l'étude particulière de chacun des enrobages précédemment énumérés.

PREMIÈRE PARTIE

Tubage gastrique et duodénal

TUBAGE GASTRIQUE. SUC GASTRIQUE

Nous avons effectué nos tubages gastriques avec un tube de Frémont muni d'une poire aspiratrice.

On fait asseoir le malade, la tête légèrement fléchie en avant pour permettre à la salive de s'écouler vers la bouche et non vers le pharynx. On enduit la sonde, préalablement bouillie, d'huile d'olive afin de rendre son glissement plus facile dans l'œsophage. On déprime la langue du malade avec deux doigts de la main gauche et on enfonce le tube vers le pharynx. Dès que ce tube a pénétré dans l'œsophage on recommande au sujet de respirer largement afin de diminuer à leur minimum le spasme œsophagien et la toux. Ce tubage est effectué soit à jeun, soit après un repas d'épreuve.

a) TUBAGE A JEUN : Ce tubage doit être effectué 12 heures après le repas de la veille qui aura été composé de carottes ou de pruneaux cuits ou crus (Bourget), et l'on procédera à cette expérience dès le réveil du malade.

b) TUBAGE EFFECTUÉ APRÈS UN REPAS D'ÉPREUVE : Celui-ci est effectué 1 heure après un repas d'Edwald ainsi composé :

60 grammes de pain blanc rassis.

250 grammes de thé léger non sucré.

MÉTHODE DE DOSAGE DU SUC GASTRIQUE. — Nous avons suivi la méthode suivante de dosage du suc gastrique.

I. DOSAGE DE L'ACIDITÉ TOTALE que nous désignons par les lettres A. T.

On opère dans une capsule de porcelaine qui permet de mieux juger du terme de la réaction ; mesurer 10 cm³ de suc gastrique filtré ; ajouter 2 gouttes de la solution de phénolphthaléine et verser la solution de soude décimormale jusqu'à coloration rose persistante.

Soit n, le nombre de cm³ de soude décimormale nécessaire pour obtenir ce résultat, la relation :

$$n \times 0,00365 \times 100 = A. T.$$

donnera la valeur de l'acidité totale, A. T. par litre de suc gastrique exprimée en HCl.

II. DOSAGE DE HCl PHYSIOLOGIQUEMENT ACTIF. —
On emploie le procédé de Töpfer avec les modifications de MEUNIER.

1° Dans une fiole conique posée sur une feuille de papier blanc, mesurer 5 centimètres cubes du suc gastrique. Ajouter une goutte du réactif de Töpfer qui y détermine une coloration rouge carminé; verser ensuite de la soude N/10 jusqu'à ce que la teinte carmin ait fait place à la teinte orangé. Noter le nombre de centimètres cubes employés.

2° Mesurer de nouveau 5 centimètres cubes de suc gastrique dans un verre quelconque, et, sans addition d'indicateur, y verser d'emblée un nombre de centimètres cubes de soude N/10 inférieur de 5 dixièmes de centimètres cubes à celui obtenu précédemment en se servant du réactif de TÖPFER.

A l'aide d'une mince baguette de verre porter alors une goutte du mélange dans une petite capsule de porcelaine, y ajouter une goutte de réactif de GUNZBURG et chauffer doucement au bain-marie. La coloration rouge que prendra le résidu indiquera que le suc gastrique contient encore de l'acide chlorhydrique actif. On versera alors dans la masse principale un dixième de centimètres cube de soude N/10 et on recommencera l'essai au réactif de GUNZBURG.

On continuera les additions de soude par un dixième de centimètre cube à la fois jusqu'à ce que l'absence de coloration indique que l'on a atteint le terme de la réaction.

Exprimer encore une fois le résultat en acide chlorhydrique par litre en faisant le produit, $n \times 0,00365 \times 200 = H$.

Des nombreuses observations du docteur Félix RAMOND il résulte que la valeur moyenne du suc gastrique est de :

pour l'acidité totale : A. T. = 1.80

et pour HCl libre : H = 0.50 par litre.

TUBAGE DUODÉNAL. SUC DUODÉNAL

TECHNIQUE. — Préparation du malade. Le malade est préparé pendant plusieurs jours par une ingestion quotidienne de vingt gouttes de teinture de belladone. Cette ingestion a pour but de prévenir les spasmes pyloriques qu'on peut observer très fréquemment au cours des tubages duodénaux. Ces spasmes sont tellement puissants qu'on a pu retirer parfois la sonde littéralement mordillée à un point correspondant assez exactement à la place du sphincter pylorique. Ainsi que l'a montré CHIRAY l'absorption de teinture de belladone ne gêne en rien les contractions de la vésicule biliaire.

Si le malade n'a pas été ainsi préparé on lui instille, au cours de l'épreuve, un demi à un milligramme de sulfate d'atropine en solution tiède.

Le malade doit être à jeun depuis douze heures environ et l'épreuve est parfois très longue, car sou-

vent en dépit des différents artifices employés pour combattre le spasme pylorique la sonde met un temps très long à passer dans le duodénum et il est parfois nécessaire de faire une nouvelle tentative après plusieurs jours.

INSTRUMENTATION. — Nous avons utilisé la sonde d'EINHORN en caoutchouc plombifère qui présente l'avantage d'être très souple quoique résistante et qui grâce à son poids gagne plus facilement les parties déclives pour atteindre le pylore et le duodénum. Cette sonde offre, d'autre part, l'avantage de permettre un repérage facile sous l'écran radioscopique.

Cette sonde possède trois repères marqués I, II, III, situés respectivement à 40, 56 et 70 centimètres de l'extrémité terminale qui porte une olive nickelée, perforée de petits trous. Ces repères sont tels qu'ils se trouvent au niveau de l'arcade dentaire lorsque l'olive est successivement au cardia, au pylore et au niveau de l'ampoule de Vater.

PRATIQUE DU TUBAGE. — On fait asseoir le malade, on l'invite à ouvrir la bouche et on lui met sur la langue l'olive de la sonde imbibée d'une substance lubrifiante (glycérine, huile) pour faciliter le glissement. On demande alors au sujet de faire des mouvements de succion et de déglutition et d'avaler la salive sécrétée assez abondamment au début de l'épreuve. La déglutition de la salive facilite celle de la sonde. Le passage de l'olive au niveau de l'isth-

me pharyngien et au cardia est particulièrement désagréable. D'ailleurs toute la traversée œsophagienne est désagréable pour le malade. C'est pourquoi il faut toujours aider la progression de la sonde en poussant celle-ci légèrement avec la main pendant que le malade la déglutit et ce dernier éprouve un peu de bien-être dès que le cardia est franchi. On fait alors coucher le patient sur le côté droit dans une position telle que ses muscles abdominaux soient en complet état de relâchement. On laisse alors la sonde progresser sans y toucher. On fixe à son extrémité libre un index de verre portant un petit tube en caoutchouc à peu près de même calibre que la sonde. Cet index permet de se rendre compte de la couleur du liquide qui remonte dans la sonde. Lorsque la sonde a atteint le bas-fond de l'estomac, on obtient soit spontanément, soit par une légère aspiration à la seringue un liquide incolore et acide qui est du suc gastrique. Quelquefois ce liquide est coloré en jaune par un reflux biliaire. Ces caractères persistent pendant toute la durée du séjour de l'olive dans l'estomac. Cette durée est très variable suivant les malades. Elle est très rarement inférieure à une heure. Le plus souvent elle est d'environ deux heures, quelquefois de quatre heures et plus.

On peut se rendre compte que la sonde a franchi le pylore à l'apparition d'un liquide franchement jaune, limpide et alcalin, caractères qui doivent persister pendant une dizaine de minutes pour que

l'en soit certain d'être en présence d'un liquide duodénal. Il faut se méfier de l'erreur qui consiste à prendre pour du suc duodénal un reflux duodénal dans l'estomac. Dans ces cas le liquide jaune est trouble car le suc gastrique et la bile ne sont pas miscibles. En outre, la réaction de ce liquide ne tarde pas à devenir acide. Quelquefois, bien que le liquide retiré soit alcalin, il reste incolore. Si cette alcalinité persiste plusieurs minutes on peut considérer que la sonde est dans le duodénum. En définitive le principal indice sur lequel on doit juger de la bonne position de la sonde est l'alcalinité du liquide retiré qu'on reconnaîtra grâce au papier de tournesol.

On pourra, bien entendu, pratiquer un contrôle radioscopique, mais ceci est le plus souvent superflu.

La sonde étant parvenue en bonne position, on l'y laissera jusqu'à ce qu'on obtienne une quantité de liquide suffisante pour les examens de laboratoire.

SUCS GASTRIQUES ET SUCS INTESTINAUX ARTIFICIELS

Le Docteur Samuel BERNHEIM a fait des travaux « in vitro » et « in vivo » avec des sucs gastrique et pancréatique artificiels. Comme nous avons répété ces expériences et que nous voulons rappeler pour chaque cas particulier ces résultats, nous croyons

utile de fournir les formules des sucs artificiels employés par lui, par Philippe (1) et par nous-mêmes.

SUC GASTRIQUE :

Pepsine extractive.....	1 gr. 60
Acide chlorhydrique pure.....	2 gr. 50
Chlorure de sodium.....	1 gr. 20
Phosphate de soude.....	0 gr. 80
Eau distillée q. s. p.....	500 cc.

SUC PANCRÉATIQUE.

Pancréatine.....	6 gr. 30
Carbonate de soude.....	12 gr. 50
Macéré de duodénum de porc ou de mouton, q. s. p.....	500 cc.

On prépare ce macéré en laissant le duodénum en contact avec l'eau chloroformée pendant 24 h. ou 48 heures, exprimant et filtrant.

Pour terminer cet exposé nous rappelons que l'évacuation du contenu stomacal dans le duodénum peut être très rapide. Ainsi CH. RICHET a vu, chez le gastrectomisé MARCELIN, l'estomac chasser son contenu en bloc dans le duodénum et ne mettre qu'un quart d'heure à se vider.

D'après LEUBE l'estomac se vide en six à sept heures après un repas d'épreuve mixte (potage, viande et pain). Il peut exister un certain degré de retard physiologique mais normalement onze ou douze heures après le repas, c'est-à-dire le matin à jeun, l'estomac doit être vide et ne contenir aucun débris alimentaire.

(1) PHILIPPE. — Pilules Keratinisées, *Thèse Doct. en Méd.* Lyon 1902.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Enrobage au Tolu, au Copal et à la Sandaraque

ENROBAGE AU TOLU

HAFFENDEN (1) préconise, pour l'enrobage au Tolu une solution ainsi composée :

Baume de tolu.....	I
Ether sulfurique.....	4

D'après lui cet enrobage présente plusieurs avantages parmi lesquels le plus important est de dissimuler parfaitement la saveur de la pilule. Mais certains auteurs lui ont reproché de ne pas masquer la teinte naturellement sombre que l'on distingue à travers le vernis: Aussi HAFFENDEN pour éviter cet

(1) T. HAFFENDEN. — Pill coating. *Year-Book of Pharmacy*, 1872, 582.

inconvenient roule ses pilules avant que le vernis ne soit sec dans du carbonate de chaux.

Le baume de Tolu qu'il emploie est le baume épuisé qui lui a servi à la préparation du sirop de Tolu, d'où utilisation d'un produit que l'on rejetait autrefois et par conséquent économie du procédé.

Nous avons employé pour enrober nos pilules une solution de baume de Tolu dans l'éther, analogue à celle de HAFENDEN.

MODE D'ENROBAGE. — Ces pilules ont été enrobées en trempant les noyaux dans la solution éthérée de baume de Tolu, résidu de la préparation du sirop, et mises à sécher ensuite.

ASPECT. — Pilules légèrement grisâtres, ternes et d'odeur agréable.

Le docteur Samuel BERNHEIM a relaté les deux expériences de digestion de pilules toluisées au protoxalate ferreux que nous reproduisons ici :

1° « *In vitro* » dans le suc gastrique artificiel à 37°. — Après une demi-heure l'enveloppe est fissurée et même rongée en certains points.

2° « *In vivo* » dans l'estomac des lapins. — L'animal est sacrifié deux heures après lui avoir fait absorber plusieurs pilules et on n'en retrouve aucune dans l'estomac.

3° « *In vitro* » avec du suc gastrique naturel. — Nous-même avons effectué un tubage gastrique à

une femme à jeun. Ce tubage nous a permis d'évacuer 92 centimètres cubes de liquide de l'estomac et les différents dosages effectués dans ce suc gastrique nous ont donné les résultats suivants :

$$A. T. = 1.08$$

$$H. = 0.21$$

Nous avons prélevé une certaine quantité de ce suc gastrique soit environ 20 centimètres cubes dans un vase assez profond et nous avons déposé dans ce liquide une pilule de Carbonate de Bismuth enrobée au baume de Tolu. Nous avons laissé le tout à la température du laboratoire (18° à 20°) et au repos.

Une demi-heure après le dépôt de la pilule, on constate qu'elle a subi un commencement d'attaque se manifestant par une sorte d'érosion du baume de Tolu.

Dix minutes plus tard la pilule est très fortement ramollie et se laisse très facilement écraser par une faible pression avec une baguette de verre.

4° « *In vivo* » chez l'homme. Examens radioscopiques. — 1° Chez un individu à jeun : 45 minutes après l'absorption de deux pilules, elles apparaissent nettement déformées dans l'estomac.

1/2 heure 1/4 après l'absorption, aucune pilule n'est plus visible, elles ont donc été désagrégées dans l'estomac.

2° Chez un individu ayant absorbé 2 pilules, une demi-heure après un repas d'épreuve pour se trouver en pleine digestion pepsique, les résultats furent analogues aux précédents.

ENROBAGE AVEC UN VERNIS AU COPAL

Pilules préparées et enrobées de la même façon que les pilules au baume de Tolu, mais en employant un vernis alcoolique au lieu d'un vernis éthéré.

ASPECT. — Pilules brillantes et blanches, sans odeur particulière. L'essai « *in vitro* » ayant eu lieu avec le même suc gastrique que celui dont on s'est servi avec les pilules au Tolu a montré simplement que l'enrobage se détruisait un peu moins rapidement que pour le baume de Tolu.

Les examens radioscopiques ont donné des résultats absolument analogues aux précédents.

ENROBAGE A LA SANDARAQUE

Même mode de préparation des pilules. Le vernis employé était de la composition suivante :

Résine sandaraque	500 gr.
Alcool à 90°, q. s. p.	1000 gr.
Térébenthine de Venise	1 %

La térébenthine de Venise a pour but de rendre l'enrobage moins friable.

Les essais « *in vitro* » et les examens radioscopiques ont été absolument identiques aux précédents.

On peut donc dire que les vernis employés pour les enrobages sont surtout des vernis protecteurs pour éviter l'altération des médicaments. Ils ne paraissent jouer aucun rôle dans l'estomac.

CHAPITRE II

Enrobage à la Gélatine

En 1838, GAROT (1) a indiqué un procédé d'enrobage des pilules à la gélatine. Son but était de dissimuler l'odeur désagréable de certains médicaments. La méthode consistait à piquer les noyaux avec de longues aiguilles et à les tremper dans une solution aqueuse de gélatine ainsi composée :

Gélatine 30 gr.

Eau 10 gr.

Dissoudre au bain-marie.

On agitait lentement à l'air pour répartir également et sécher la gélatine, et l'on bouchait le trou produit par l'épingle en la chauffant par le milieu à la flamme d'une bougie, ce qui faisait fondre la

(1) GAROT. — Procédé nouveau pour recouvrir les pilules d'un enduit de gélatine: *Journ. Pharm. et Chim.* (2^e s.), **24**. 1838, 78.

gélatine et obstruait le trou dès qu'on retirait l'épingle.

DESCHAMPS D'AVALLON (1) opérait différemment et employait une solution de gélatine de formule :

Gélatine	10 gr.
Alcool à 86°	5 gr.
Eau	25 gr.

Il recommande la technique suivante :

Verser un peu de cette solution dans la main, y rouler les pilules et les laisser tomber dans une capsule de papier légèrement huilée ou dans une capsule de fer blanc amalgamé, ou bien dans une boîte contenant du sucre en poudre.

D'après ANDOUARD, certains auteurs, pour augmenter la solubilité de la gélatine, ajoutent soit de la gomme arabique, soit du savon.

Robert H. DIMOCK (2) préconise le procédé suivant qui est très curieux : Les pilules sont roulées dans de la poudre de lycopode en employant aussi peu de poudre que possible. Il enfle les pilules à la façon de perles et secoue cette sorte de collier pour enlever l'excès de poudre de lycopode. Puis il plonge les pilules dans une solution de gélatine et le collier est alors suspendu pour faciliter la dessiccation des pilules.

(1) DESCHAMP-D'AVALLON. — *Traité des saccharolés liquides et des méliolés*. Masson, Paris. 1842, 212 et *Compendium de Pharmacie*. 1868, 239.

(2) Robert-H. DIMOCK. — *Pill Coating*. *American Journ. of Pharm.* 51. 1879, 433.

La formule conseillée par DIMOCK a la composition suivante :

Gélatine	20 gr.
Acide acétique	30 gr.
Ether nitreux	30 gr.
Gomme arabique granulée..	30 gr.
Essence de Gaulthérie.....	o gr. 30

PASTCH (1) recommande la formule suivante :

Gélatine	70 gr.
Acide borique	7 gr.
Gomme arabique	20 gr.
Eau	250 gr.

Ces procédés pour la préparation des pilules gélatinisées conviennent lorsqu'il s'agit d'un petit nombre de pilules, mais pour la grande industrie ils sont insuffisants. Il existe des machines permettant à un seul ouvrier de gélatiniser de 50.000 à 80.000 pilules dans une journée de 10 heures.

La description de ces machines qui sort du cadre de notre travail a été donnée par M. BOUVET (2).

La solubilité des enrobages à la gélatine dans différents milieux a été étudiée par J. P. REMINGTON (3) sur des pilules à base de sulfate de quinine.

(1) PASTCH. — *Rundschau für die Interessen der Pharmacie, Chimie*, 1887, 509 in *Jahresberichte der Pharm.* 1887, 487.

(2) BOUVET. — La gélatinisation des Pilules. - *Bull. Sc. Pharmacol.* 27, 634, 1920.

(3) J. P. REMINGTON. — The Pill subject. *Americ. Jour. of Pharm.* 48, 189-193, 1876.

Eau à 80°. — Remuer toutes les minutes.	Eau à 98°. — Remuer toutes les 3 minutes.	Eau légèrement acidifiée. — Remuer toutes les 3 minutes.	Eau acidifiée avec des traces de pepsine. — Remuer plusieurs fois.
L'enrobage est dissout partiellement en 1 heure. La quinine n'est pas tout à fait dissoute en 18 h.	La gélatine est attaquée en 20 minutes. La pilule garde sa forme pendant 24 heures.	La pilule n'est pas attaquée en 5 minutes ni même en 30 minutes. La solution est légèrement amère au bout de 57 minutes. La gélatine est fondue au bout de 6 heures.	Solution amère en 20 minutes. La pilule est désagrégée au bout d'une heure.

SAMUEL BERNHEIM, de son côté, a étudié la solubilité de pilules semblables.

1° Essais « *In vitro* » dans du suc gastrique artificiel à 37°. — Il a constaté qu'une pilule à la créosote enrobée de gélatine placée dans ce milieu avait son enveloppe dissoute en moins d'une heure.

2° Essais « *in vivo* » dans l'estomac d'un lapin. — L'animal est sacrifié deux heures après lui avoir fait absorber quelques pilules, l'on n'en retrouve aucune dans l'estomac ; elles se sont donc rapidement dissoutes dans l'estomac.

Nous avons employé pour l'enrobage de nos pilules de carbonate de bismuth une solution de gélatine ainsi composée :

Gélatine 30 gr.

Eau 10 gr.

et les pilules ont été enrobées selon le procédé de Garot.

I. PILULES ENROBÉES D'UNE SEULE COUCHE DE GÉLATINE

ASPECT. — Pilules très brillantes, d'un très joli aspect, laissant voir par transparence le noyau pilulaire.

1° *Essais à l'eau ordinaire.* — Deux pilules sont déposées dans de l'eau ordinaire à 8 h. 20.

A 9 h. 50 la pilule est gonflée et légèrement déformée, mais le carbonate de bismuth n'est pas mis en liberté.

A 11 h. 15 : Pas de modifications nouvelles.

A midi : La pilule est désagrégée.

Au bout de 3 h. 40, la désagrégation est complète.

2° *Essais « in vitro » avec du suc gastrique naturel.* — Ce suc avait été prélevé par tubage après un repas d'épreuve.

Chimisme de ce suc gastrique : A. T. = 2,05

H = 0,80

A midi, on y dépose une pilule.

A midi 15, pas de changement.

» 30, léger gonflement de l'enrobage.

» 45, ramollissement de la pilule.

A 13 heures, ramollissement beaucoup plus accentué.

A 13 heures 30, la pilule s'écrase facilement.

A 14 heures 30, l'enveloppe est complètement détruite et le noyau pilulaire se désagrège dans le milieu.

Dans l'eau pure, la pilule s'est désagrégée et 3 heures 40, tandis que dans le suc gastrique, le même résultat est obtenu en 2 h. 30, ce qui était à prévoir du fait de l'action de l'acidité et du ferment protéolytique.

3° *Essais « in vivo » chez l'homme. Examens radioscopiques.* — Nous avons fait absorber à une femme, sujet reconnu cliniquement et radioscopiquement normal au point de vue gastrique :

1 pilule à 7 heures du matin à jeun.

1 pilule à 8 heures du matin à jeun.

1 pilule à 9 heures du matin à jeun.

A 9 h. 30, le sujet a absorbé son petit déjeuner (chocolat, pain).

1 pilule à 10 heures du matin après ce repas.

Examiné sous l'écran radioscopique le sujet présente à 11,15, soit une heure quinze minutes après l'absorption de la dernière pilule, deux pilules nettement distinctes. Pour les situer dans l'abdomen nous faisons absorber alors au sujet sous l'écran une bouillie barytée, les deux pilules précédemment aperçues disparaissent alors dans la zone opaque, ce qui nous montre qu'elles étaient encore dans l'estomac.

Cet examen nous laisse donc penser qu'aucune pilule enrobée de gélatine ne traverse intacte la poche gastrique. Si les pilules enrobées de gélatine pouvaient franchir inattaquées le sphincter pylorique, nous aurions retrouvé soit dans le duodénum

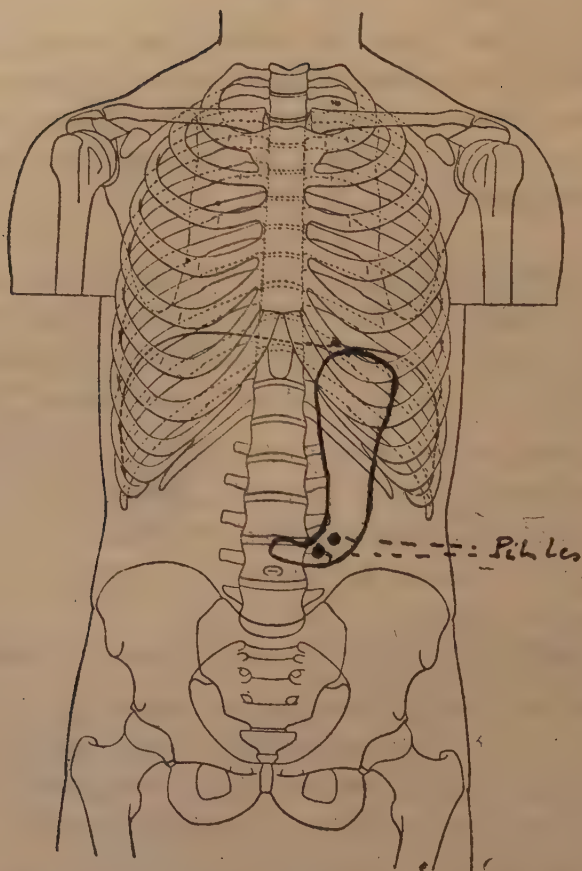


FIGURE 1

soit dans l'intestin les pilules absorbées à 7 heures et à 8 heures du matin (fig. 1).

II. PILULES ENROBÉES DE DEUX COUCHES DE GÉLATINE.

Après avoir enrobé les pilules d'une première

couche de gélatine, on les laisse sécher, et, lorsque cet enrobage est parfaitement sec, on les recouvre par le même procédé d'une seconde couche.

1° *Essais à l'eau ordinaire.* — Le gonflement de la pilule déposée dans de l'eau ordinaire est moins rapide que lorsqu'il n'y avait qu'une seule couche de gélatine et la désintégration totale apparaît en 4 heures 40, environ une heure plus tard que dans le cas précédent. L'enrobage résiste donc un peu plus longtemps.

2° *Essais « in vitro » dans du suc gastrique naturel.* — Ce suc avait été prélevé après un repas d'épreuve. Chimisme analogue au précédent.

A 12 heures, dépôt de la pilule.

A 13 heures 15, la pilule commence à se gonfler.

A 13 heures 30, le gonflement est considérable; ainsi que le ramollissement.

A 15 heures, la pilule est dans le même état.

A 16 heures seulement, l'enrobage a éclaté et le carbonate de bismuth est mis en liberté.

Comme dans le cas où nous n'avions recouvert les noyaux que d'une seule couche de gélatine, l'action du suc gastrique a amené une désintégration plus rapide de l'enveloppe, en 4 heures au lieu de 4 heures 40.

Essais « in vivo » chez l'homme. Examens radioscopiques. — Les résultats fournis par ces examens ont été analogues à ceux que nous avons donnés

pour les pilules enrobées d'une seule couche de gélatine.

En somme, nous devons en conclure, ce qui d'ailleurs était à prévoir, qu'il n'est pas nécessaire, à moins d'indication particulière, d'enrober les noyaux de plusieurs couches de gélatine.

CHAPITRE III

Enrobage à l'Argent

Les pilules enrobées d'argent (pilules argentées) ont un aspect brillant qui les rend très agréables à l'œil. Aussi ont-elles une très grande vogue, mais par contre certains auteurs n'en sont guère partisans. HAFFENDEN (1) déclare que l'enrobage d'argent est peu satisfaisant, car les pilules prennent rapidement un vilain aspect.

Pour argenter les pilules, on doit d'abord enduire les noyaux avec un mélange de sirop de sucre et de sucre, et on les introduit ensuite dans une boule de verre ou de corne contenant des feuilles d'argent. Puis on les agite, par un mouvement de rotation, jusqu'à ce que les pilules soient parfaitement recouvertes de ce métal.

1° *Essais à l'eau ordinaire.* — A 8 heures 20, dépôt de deux pilules dans de l'eau ordinaire sans agiter.

(1) HAFFENDEN *Loc. cit.* - *Year Book of Pharm.* 1872, 582.

A 9 heures, l'enrobage s'en va par lambeaux.

2° Essais « *in vitro* » dans du suc gastrique naturel. — Ce suc gastrique a été retiré par tubage après un repas d'épreuve.

Chimisme de ce suc gastrique :

$$AT = 3.14.$$

$$H = 1.25.$$

A midi, dépôt de 2 pilules dans ce milieu.

A 12 heures 30, légère attaque de l'enrobage.

A 12 heures 45, craquelures de l'enveloppe se fendille.

A 13 heures, les pilules sont complètement ramollies et le noyau est mis en liberté.

3° Essais « *in vivo* » chez l'homme. Examens radioscopiques. — Nous avons fait prendre à jeun à un individu ne présentant cliniquement aucun trouble gastrique une pilule à 6 heures du matin, une à 7 heures, une à 8 heures, une à 9 heures, une à 10 heures du matin.

A 11 h. 15, on aperçoit sous l'écran radioscopique, dans l'estomac, une pilule très nette ayant conservé sa forme et un léger résidu opaque dans le fond de la poche gastrique provenant certainement des pilules absorbées à 6 heures, 7 heures, 8 heures et 9 heures (Fig. 2).

Nous avons pu affirmer que la pilule visible en entier était bien dans l'estomac en faisant avaler à notre sujet une bouillie barytée qui nous a permis

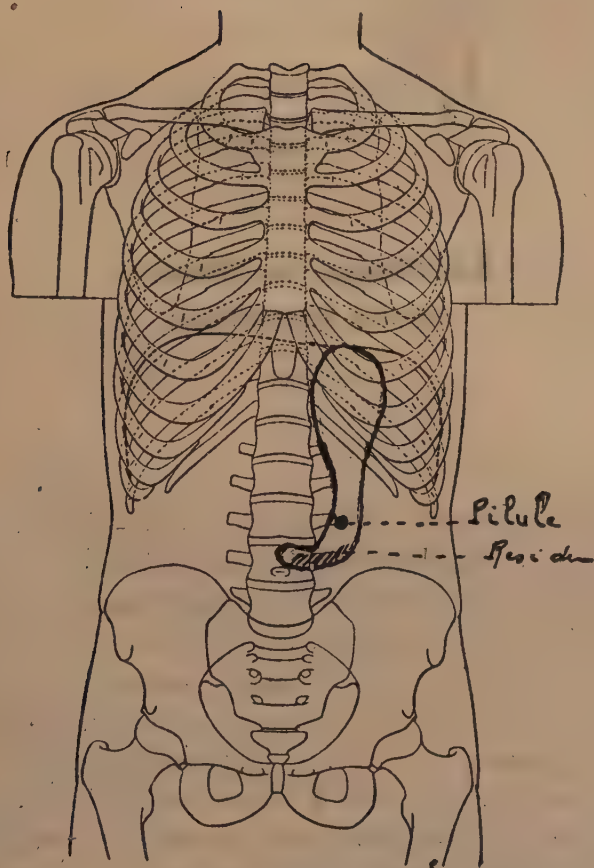


FIGURE 2.

de situer exactement la poche gastrique. La pilule disparaît dans l'opacité due à la bouillie barytée.

Les traces de carbonate de bismuth retrouvées dans l'estomac nous prouvent donc que l'enrobage à l'argent ne résiste pas à l'action du suc gastrique.

CHAPITRE IV

Enrobage au Sucre

VALENTIN (Pilules Dragéifiées)

Certains auteurs préconisent comme mode d'enrobage « la dragéification » usitée chez les confiseurs. A cet effet, on met les pilules dans une bassine tournant autour d'un axe oblique. On ajoute un peu de sirop et un mélange à parties égales de sucre et d'amidon. On met la bassine en mouvement et quand les pilules sont suffisamment enduites, on les fait sécher à l'étuve sur un tamis. On réitère deux ou trois fois cette opération : à la dernière on remue longtemps pour que les dragées prennent un aspect lisse. Pour que l'opération réussisse il faut opérer sur des quantités notables, 4 ou 5 kilogrammes par exemple.

Diverses techniques ont été proposées :

Un correspondant du « CHEMIST AND DRUGGIST » donne les détails suivants sur la méthode

(1) *Yeaac Book of Pharmacy*. Coating Pill With Sugar. 1872, 319.

qu'il emploie pour enrober les pilules avec du sucre blanc.

Il commence par les vernir avec le liquide suivant :

Ether.....	100 gr.
Baume de tolu.....	10 gr.
Colophane.....	1 gr.
Alcool absolu.....	10 gr.

Pour cela il les roule dans un mortier avec la solution éthérée, et les laisse sécher ; il ajoute à une petite quantité de blanc d'œuf sucré quelques gouttes d'eau de façon à former une pâte épaisse, et agite les pilules dans cette masse. Quand elles sont humectées on les met rapidement dans une boîte remplie aux trois quarts de sucre finement pulvérisé et on les agite rapidement jusqu'à ce qu'elle soient complètement sèches.

GOODMANN préconise le moyen suivant : il fait prendre une boîte enduite de glycérine, et il fait ajouter 10 gouttes d'une solution de baume de Tolu dans l'éther. On y introduit les pilules et on agite, puis on les met sécher sur une plaque de verre. On les arrose alors avec une solution de gomme adragante ; on les place ensuite dans un vase avec du sucre très fin, on agite et, enfin, on les met dans une boîte chauffée à la vapeur qu'on remue.

C. FANÉL (1) recommande d'arroser les pilules avec une solution d'alcool et d'éther puis de les rouler dans un mélange de :

Sucre pulvérisé.....	4
Gomme adragante.....	2
Amidon	1

Ensuite pour donner aux pilules un aspect brillant on les arrose avec le produit suivant :

Glycérine	1
Ether	2

Et on les roule dans une poudre composée de talc et de craie précipitée à parties égales.

La solubilité de cet enrobage dans l'eau ou l'eau acidifiée à diverses températures a été étudiée par REMINGTON (2) qui a dressé le tableau suivant. L'essai a porté sur des pilules de sulfate de quinine et l'amertume de la solution indiquait le moment de la désintégration de la pilule.

Eau à 80° — Remuer toutes les 3 minutes.	Eau à 98° — Remuer toutes les 3 minutes.	Eau légèrement acidifiée. Remuer toutes les 3 minutes.	Eau acidifiée avec des traces de pepsine — Remuer plusieurs fois.
Goût amer au bout de 15 minutes, la désagrégation est obtenue au bout de 3 heures.	Goût amer au bout de 8 minutes. De profonds sillons à la surface de la pilule apparaissent au bout de 6 heures.	Le sucre se détache au bout de 5 minutes la pilule est désagrégée au bout de 25 minutes.	Goût amer au bout de 3 minutes. La pilule est dissoute en 1/2 heure

(1) C. FANÉL. — *Pharm., Weckbl.* 1892, n° 37. — *Kandiren der Pillen Pharmaceutisch Ztg.* 1893, 47, 618.

(2) J. P. REMINGTON. — Loc. citat. *American Journ. of Pharm.*

Pour nos essais nous avons employé des pilules enrobées avec un mélange de sirop de sucre et de sucre pulvérisé auquel on a ajouté quelques traces de talc.

ASPECT. — Pilules d'un blanc éclatant, d'une apparence très agréable.

1° Essais à l'eau ordinaire. — 1 pilule introduite dans ce milieu à 8 h. 20 est complètement désagrégée à 8 h. 35.

2° Essais « *in vitro* » avec du suc gastrique naturel. — Ce suc gastrique avait été obtenu par tubage après un repas peptoné et son dosage nous avait donné les résultats suivants :

$$A. T. = 3,28$$

$$H. = 1.38$$

Dix minutes après y avoir déposé 2 pilules, leur enveloppe est complètement craquelée, et 20 minutes plus tard le carbonate de bismuth passe dans le milieu extérieur.

3° Essais « *in vivo* » chez l'homme. Examen radioscopique. — On fait avaler à un individu après repas d'épreuve deux pilules qu'on peut suivre dans l'estomac pendant 1/2 heure, mais une heure après l'absorption on ne peut plus voir ces pilules qui se sont désagrégées dans l'estomac.

CHAPITRE V

Enrobage au Salol

L'usage du salol pour enrober les pilules a été recommandé en premier lieu par CEPPI en 1891 (1). Cependant, en 1893, E. DIETERICH (2), à la suite d'essais lui ayant montré que cet enrobage ne résiste pas « in vitro » à de l'eau légèrement acidifiée, chauffée à 36°, laisse entrevoir qu'il doute de la résistance de l'enrobage au salol à l'activité du suc gastrique à la température du corps et au brassage gastrique pendant la digestion.

Les pilules employées dans ses essais avaient été fabriquées selon la méthode préconisée par OEDER (3).

(1) CEPPI. — Salol zum Uebereizhen von Pillen. — *Pharm. Ztg.* 36 - 1891, 652.

(2) E. DIETERICH. — Salol zum Uebereizhen von Dünndarm pillen. *Pharm. Centralh.* 14, 1893, 717.

(3) G. OEDER. — Salolüberzug Für Dünndarm pillen. *Pharm. Ztg.* 38, 1893, 527.

On prend un récipient en tôle émaillée dans lequel on met de la poudre de salol que l'on fait fondre à basse température. Les pilules sont roulées dans ce salol fondu en maintenant une chaleur suffisante pour éviter la solidification avant que la surface des pilules ne soit complètement recouverte d'une mince couche. A ce moment, on cesse alors de chauffer jusqu'à refroidissement des pilules.

Pour 30 pilules de taille moyenne la quantité de salol nécessaire est de 1 gr. à 1 gr. 50. Toutefois si les pilules ne sont pas suffisamment revêtues en 1 seule fois, on doit recommencer l'opération. OEDER recommande de ne pas trop chauffer pour éviter la décomposition du salol. Si on ne dépasse pas la limite de 40 à 43° comprise entre le point de fusion du salol, le mélange peut être fondu plusieurs fois sans être altéré.

BYRD (1) indique une méthode différente qui donne aux pilules un enrobage uni ne se craquelant pas :

Salol	95 gr.
Baume de tolu	5 gr.

On fond ces deux substances ensemble au bain-marie et on garde ce mélange à l'état liquide au moyen d'un feu doux. On fixe alors les pilules sur des aiguilles, on les trempe dans le mélange liquide, et on les laisse sécher. Si cela est nécessaire on peut recommencer plusieurs fois l'opération.

(1) BYRD — Salol-Coated Pills-Improved method. *South Drug. Jour.* 1906, p. 34. *Analyse in Proc. Amer. Pharm. Assoc.* 54, 1906, 649.

DANZEL (1) prétend que la solution suivante est préférable au salol pour enrober les pilules, car elle les rend insolubles dans l'estomac, et au contraire très solubles dans l'intestin.

Benzonaphtol	6
Tanigène	10
Salol	20
Alcool à 90°	30
Ether	100

On enrobe les pilules en versant un peu de cette solution dans une boîte sphérique. On les soumet à un mouvement de rotation pour les enduire complètement et on les laisse sécher.

Nous avons employé des pilules enrobées avec une solution proposée par Yvon (2) et de formule suivante :

Salol	2 gr.
Tanin	0,50
Ether à 56°	10 gr.

C'était d'ailleurs une solution identique qu'avait employée le Dr Samuel BERNHEIM pour les expériences sur le chien. Les pilules dont il s'est servi étaient enrobées avec 8 couches du vernis précédemment indiqué. Ayant sacrifié les animaux 3 heures après

(1) DANZEL. — Enrobage des pilules qui doivent être absorbées par l'intestin. *Union Pharmac.* 50, 1909, 59.

(2) YVON. — Emploi du Salol pour l'enrobage des pilules *Union Pharmac.* 1891, 436.

leur avoir fait absorber les pilules, il n'a pas pu les retrouver, l'absorption était donc complète.

ASPECT. — Les pilules que nous avons employées étaient de couleur brun très clair, d'odeur forte et désagréable.

1° *Essais dans l'eau ordinaire.* — Ayant déposé deux pilules ainsi enrobées à 8 h. 20, l'attaque de l'enrobage commence à 8 h. 35 et augmente rapidement.

2° *Essais « in vitro » avec du suc gastrique naturel.* — Ce suc gastrique avait été prélevé par tubage après repas d'épreuve et son chimisme répondait à la formule :

A. T.	3,28
H.	1,38

Deux pilules déposées à midi dans ce milieu ne montraient aucune altération à midi 15 m. Mais à 12 h. 25 l'enrobage était très fortement attaqué et une demi-heure plus tard la masse pilulaire était mise en liberté.

3° *Essais « in vivo » sur l'homme. Examen radioscopique.* — Deux heures après l'absorption de deux pilules par un individu à jeun, nous avons pu apercevoir dans la poche gastrique un léger résidu opaque témoignant que la désagrégation a été complète et rapidement (Fig. 3).

Par conséquent, nous estimons que l'enrobage au salol ne résiste pas à l'action du suc gastrique et

qu'il ne peut pas être employé pour envelopper les médicaments qui ne doivent agir que dans l'intestin.

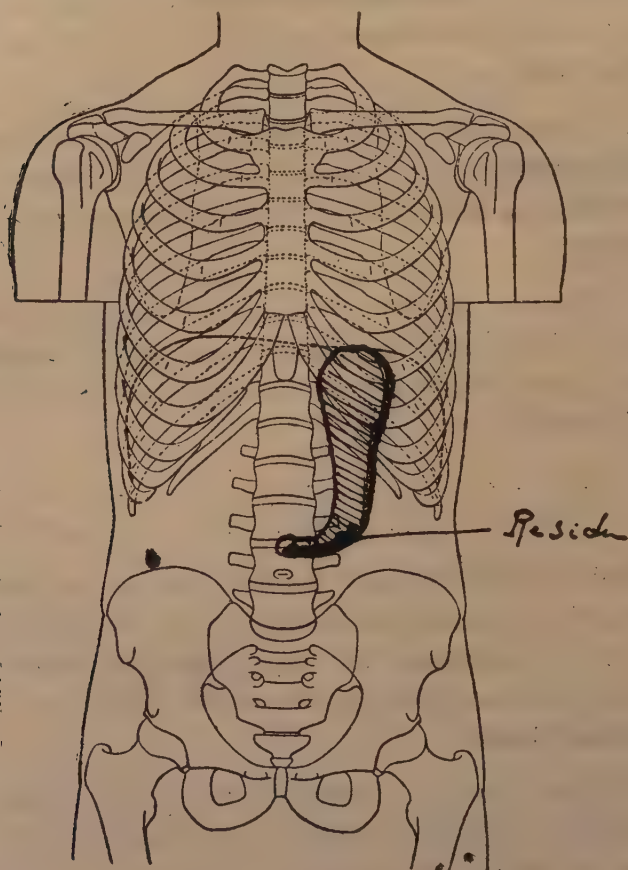


FIGURE 3

Résidu deux heures après absorption des pilules au salol

CHAPITRE VI

Enrobage au Gluten

Dans cet enrobage on utilise quelquefois le mélange d'une partie d'amidon et de 2 parties de gluten. Les pilules sont ensuite vernies avec une solution alcoolique saturée de gluten.

Mais l'emploi du gluten étant assez défectueux à cause des altérations qu'il subit facilement, on supprime ce dernier et on se sert d'un produit extrait du gluten, la gliadine qu'on dissout dans l'alcool et c'est avec ce vernis qu'on enrobe les noyaux pilulaires.

Nous avons employé pour nos expériences des pilules enrobées avec une couche et avec deux couches de cette substance.

I. PILULES ENROBÉES D'UNE SEULE COUCHE

1^o *Essais à l'eau ordinaire.* — Deux pilules sont déposées dans de l'eau ordinaire ; après 20 minutes,

l'attaque de l'enrobage commence, et au bout de 3 heures l'enrobage est complètement détruit.

2° Essais « *in vitro* » avec du suc gastrique naturel. — Ce suc gastrique avait été prélevé par tubage après repas d'épreuve et son chimisme était le suivant :

$$\text{A. T.} = 1.89$$

$$\text{H} = 0.65$$

A midi, dépôt de deux pilules dans ce suc gastrique à la température du laboratoire.

A 12 h. 15, l'attaque de l'enrobage est très apparente et se poursuit progressivement, pour arriver à la mise en liberté du carbonate de bismuth 1 h. 1/2 plus tard. Par conséquent, dans le suc gastrique l'attaque est plus rapide et l'enrobage résiste moins que dans l'eau.

3° Essais « *in vivo* » chez l'homme. Examens radioscopiques. — Un individu à jeun absorbe deux pilules. On pratique un examen radioscopique 1 h. 1/4 plus tard et on retrouve les deux pilules intactes dans l'estomac. Deux heures après l'absorption, aucune pilule n'est plus visible.

Croyant que la couche protectrice n'ait pas été suffisante, nous faisons des essais avec des pilules enrobées de deux couches de solution de gluten.

II. PILULES ENROBÉES DE DEUX COUCHES DE GLUTEN

1° Essais à l'eau ordinaire. — Résultats analogues à ceux obtenus avec une seule couche.

2° Essais « *in vitro* » avec du suc gastrique naturel.

a) Dans un premier essai nous opérons avec du suc gastrique prélevé par tubage à jeun de composition suivante :

$$A. T. = 1,97$$

$$H. = 1,46$$

L'attaque de l'enrobage commence un quart d'heure après le dépôt de deux pilules dans ce milieu, et il est complètement détruit deux heures plus tard.

b) Dans de nouveaux essais nous employons du suc gastrique prélevé par tubage après un repas d'épreuve.

α) Avec du suc gastrique d'acidité très forte.

$$A. T. = 3,7$$

$$H. = 1,89$$

1/4 d'heure après le dépôt de deux pilules dans ce suc gastrique l'attaque de l'enrobage commence et se continue comme précédemment.

β) Avec du suc gastrique de chimisme :

$$A. T. = 1,89$$

$$H. = 0,65$$

1/2 h. après le dépôt de deux pilules dans ce suc gastrique, l'enrobage a complètement disparu.

3° *Essais avec du suc duodénal prélevé par tubage.*

Deux heures après le dépôt de deux pilules dans ce milieu l'enrobage est complètement détruit.

Nous concluons donc que « *in vitro* » on ne note aucune différence très apparente entre la résistance des enrobages au gluten vis-à-vis des sucs gastriques prélevés à jeun ou après repas d'épreuve et du suc duodénal et même de l'eau ordinaire.

4° *Essais « in vivo » chez l'homme. Examens radioscopiques.*

Premier examen. — A 6 heures 30, on fait absorber 2 pilules à une femme à jeun, ne présentant aucuns signes cliniques de troubles gastriques ; un examen radioscopique pratiqué à 10 h. 15 montre ces 2 pilules intactes dans l'intestin grêle.

Deuxième examen. — On fait absorber à une autre femme à jeun :

1 pilule à 6 heures du matin.

1 pilule à 7 heures 1/2.

1 pilule à 9 heures.

On pratique un examen radioscopique à 10 h. 45, le sujet étant toujours à jeun et on ne retrouve plus qu'une pilule très nette dans la partie haute du colon descendant. Etant donné la durée du transit gastrique et intestinal, ce phénomène laisse suppo-

ser que la pilule constatée à l'écran est celle absorbée à 6 heures du matin, et que les deux autres pilules se sont dissoutes soit dans l'estomac, soit dans

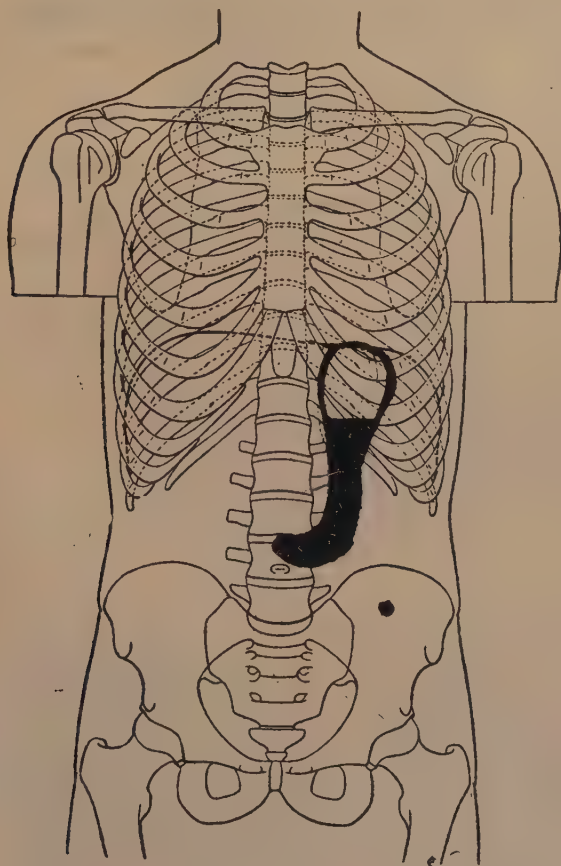


FIGURE 4

l'intestin grêle, ce qui prouve qu'on ne peut guère tirer aucune conclusion précise sur la résistance de cet enrobage. (Fig. 4.)

Troisième examen. — A un individu sain, on a fait prendre à plusieurs jours d'intervalle : 1° à jeun.

Le 1^{er} jour : 2 pilules de gluten à 23 heures.

Examiné le lendemain à 11 h. 30, aucune pilule visible.

2° jour : 2 pilules à 6 h. 30.

Examiné à 11 h. 30, aucune pilule visible.

3° jour : 2 pilules absorbées à 8 h. 30.

Examiné à 11 h. 30, deux pilules visibles dans l'intestin grêle.

4° jour : Le malade, après un repas, absorbe 2 pilules à 9 h. 30.

A midi, aucune pilule visible.

Quatrième examen. — On fait absorber 1 pilule à un individu cliniquement normal au point de vue gastrique, successivement à 6 h., 7 h., 8 h., 9 h., 10 h.

A 11 h. 30, 3 pilules sont visibles seulement à l'écran radioscopique, une est située dans l'estomac et les deux autres dans l'intestin grêle. (Fig. 5).

D'autre part, nous avons fait absorber à une malade présentant des antécédents de lithiase biliaire des pilules de tétraïodo-phénolphtaléine enrobées de gluten.

Des radiographies ont été faites 16 heures, 21 heures, et 26 heures après l'absorption des pilules. Celles-ci, comme le montrent les radiographies ont été retrouvées intactes dans le côlon, à différentes



PLANCHE I

Radiographie effectuée 16 heures après l'absorption de pilules de tetra-iodo phénolphtaléine enrobées de gluten.
Les pilules non désagrégées apparaissent en noir.

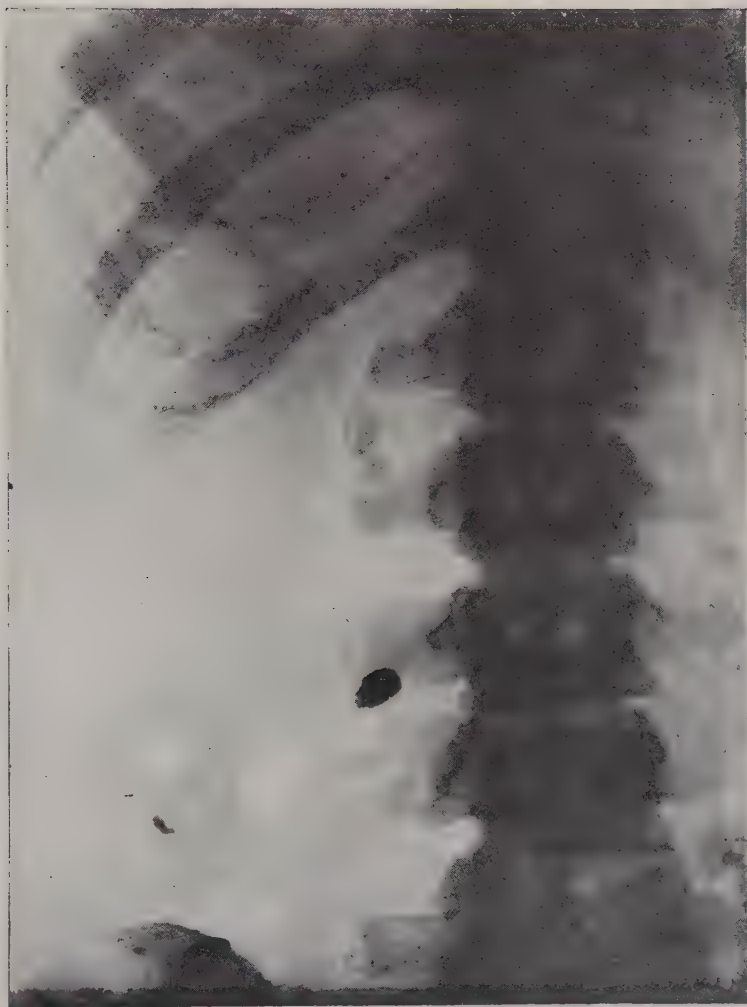


PLANCHE II

Radiographie effectuée 21 heures après l'absorption des pilules de tetra-iodo
phénolphtaléine enrobées de gluten.
On aperçoit encore des pilules très nettes, non désagrégées.



PLANCHE III

Radiographie effectuée 26 heures après absorption de pilules de tetra-iodo-phénol-phthaléine enrobées de gluten.
On aperçoit encore des pilules très nettes.

hauteurs, suivant le nombre d'heures qui séparaient la prise de la photographie de l'absorption.

(Pl. I, II, III).

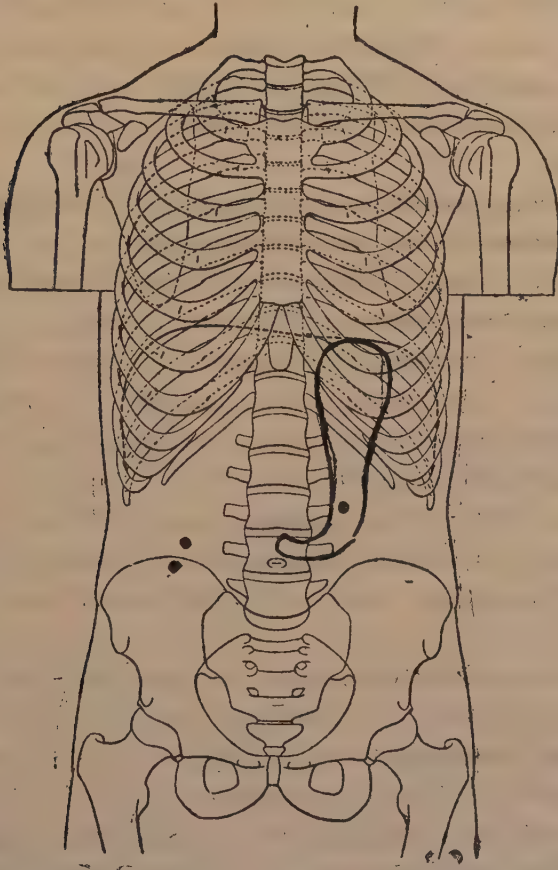


FIGURE 5

CONCLUSION DE CES EXAMENS RADIOSCOPIQUES ET RADIOGRAPHIQUES. — Il apparaît donc que suivant les

individus, soit du fait de l'hypersecrétion de leur muqueuse gastrique, ou de la vigueur du brassage stomacal, ou de la rapidité du passage pylorique, des pilules enrobées de gluten peuvent franchir intactes ou non le pylore et que, par conséquent, on n'a aucune certitude sur l'insolubilité de cet enrobage dans l'estomac et son arrivée intacte dans le duodénum.

Par conséquent, le gluten paraît ne pas répondre complètement aux desiderata pratiques ou thérapeutiques visant l'obtention de pilules inaltérables et solubles exclusivement dans l'intestin.

Certains auteurs, L. VAUDIN, E. DONARD et H. LABBÉ (1) prétendent avoir trouvé dans la maïsine, albuminoïde retirée du maïs, un produit susceptible de remplir le but cherché.

La maïsine est la substance essentielle du grain de maïs. Les auteurs DONARD et H. LABBÉ (2) indiquent la méthode suivante pour extraire leur produit :

Du maïs réduit en farine est préalablement desséché et privé de son huile par un épuisement à la benzine cristallisable : on le soumet ensuite à l'épuisement à chaud par son poids environ d'alcool amylique anhydre. Au bout de 8 heures, la solution amylique est précipitée par un excès (environ 3 fois

(1) L. VAUDIN, E. DONARD et H. LABBÉ — Sur un procédé d'enrobage des pilules et fabrication des capsules. *Bull. Assoc. doct. Pharm.* 4, 1905, 97.

(2) E. DONARD et H. LABBÉ. — Sur une matière albuminoïde extraite de grains de maïs. *C. R. Acad. d. Sc.* 135, 1902, 744.

son volume) de benzine cristallisable. La matière albuminoïde à peu près complètement insoluble dans un mélange forme un précipité floconneux que l'on jette sur un filtre et qu'on lave à la benzine jusqu'à ce que les liquides de lavage ne contiennent plus traces d'alcool amylique. On sèche ensuite la matière dans le vide à sec, à basse température et on l'étend sur du papier à filtre.

Par évaporation de la benzine qui l'imprègne, il reste finalement une substance pulvérulente que l'on achève de priver de benzine dans l'étuve à 100°.

Cette matière insoluble dans l'eau se dissout dans l'alcool et d'autres solvants organiques, parmi lesquels l'acide acétique.

Les auteurs déclarent que les pilules préparées avec la maïsine sont complètement inaltérables vis-à-vis de l'humidité, de la chaleur sèche et de la chaleur humide : elles ne se désagrègent pas « *in vitro* » dans le suc gastrique normal retiré à la sonde, même après six heures d'immersion à 38°, 39°.

Des expériences « *in vivo* » faites avec des pilules de sulfure de calcium et des pilules d'iodure de potassium ont montré que les pilules enrobées avec la maïsine ne se désagrégeaient pas dans l'estomac mais se dissolvaient dans l'intestin.

Nous n'avons pu vérifier ces faits, n'ayant pu nous procurer de la maïsine dans le commerce.

CHAPITRE VII

Enrobage à la Kératine

En 1884, UNNA propose les pilules enrobées à la kératine lorsque l'on désire que les médicaments qu'elles contiennent n'agissent que dans le duodénum ; car, d'après lui, l'enrobage de kératine ne se dissout pas dans le milieu acide de l'estomac, mais seulement dans le milieu alcalin du duodénum.

N. B. — Préparation de la Kératine.

On prend des rognures de cornes de bœuf ; on les traite par de la pepsine acidulée avec de l'acide chlorhydrique. On dissout ensuite la partie qui n'a pas été attaquée ainsi dans une solution ammoniacale. Après évaporation de l'excès d'ammoniaque on obtient une solution épaisse de Kératine ammoniacale.

On peut également préparer de la Kératine dissoute dans l'acide acétique d'après le procédé recommandé par GISSMAN, et relaté par BOURQUELOT. (1)

Ce procédé est le suivant :

Faire digérer vingt parties de tuyaux de plumes pendant 10 heures dans de l'eau ; laisser macérer ensuite pendant 8 jours dans un mélange d'alcool et d'éther. Filtrer, laisser sécher la substance dégraissée puis la mettre dans un grand ballon avec 200 grammes d'acide acétique. On adapte sur le ballon un tube de verre ou un réfrigérant à reflux et on chauffe le tout durant 30 à 40 heures au bain de sable. Lorsque tout est bien dissout on filtre à travers un coton de verre ; évaporer enfin jusqu'à consistance de sirop et laisser sécher.

(1) BOURQUELOT. — Sur la Kératine et les pilules Kératinisées, *Journ. Pharm. Chim.* 5, 1889, 386.

UNNA ayant constaté que sous l'influence de l'eau la substance des pilules se gonfle et entraîne l'éclatement de l'enveloppe de kératine, propose alors d'enrober préalablement le noyau avec un corps gras, du beurre de cacao par exemple. Puis, après avoir conseillé l'emploi du beurre de cacao, il a préconisé le mélange de cire jaune, de graisse de bœuf fraîche, fondues ensemble, auxquelles on ajoute de la coumarine dissoute dans l'alcool.

R. RUNGE (1), qui étudia tout spécialement cette question de l'enrobage préalable des pilules, a déclaré qu'on peut substituer à l'emploi de cette formule celui de beurre de cacao ou de lanoline et se servir, pour durcir la masse, soit de poudre de kaolin, soit de poudre de charbon, en évitant toutefois d'en mettre en excès, sous peine de voir les pilules ne pas se désagréger dans l'intestin.

D'autres auteurs également recommandent pour kératiniser les pilules d'aloès d'employer une solution de blanc de baleine dans l'éther, dans laquelle on aura versé quelques gouttes d'huile de ricin. On arrose deux fois les noyaux pilulaires avec cette solution, puis on laisse sécher. Les noyaux une fois secs, on les arrose à nouveau avec cette même solution et enfin 5 fois avec une solution à 7 % de kératine dans l'ammoniaque.

Mais la question intéressante est celle de savoir

(1) R. RUNGE. — Dr. Unnas Magistral formel. *Pharm. Zeitung*, 52, 1907, 555.

comment se comportent ces enrobages « *in vitro* » et « *in vivo* ».

Le docteur Samuel BERNHEIM a étudié l'absorption des pilules de protoxalate de fer enrobées à la kératine et fit les 2 observations suivantes :

1° *Essais « in vitro » dans du suc gastrique artificiel à 37°.* — Une demi-heure après le dépôt de la pilule dans ce milieu, il constate que des filaments se détachent de l'enveloppe pilulaire. Celle-ci commence à se désagréger et colore légèrement le suc gastrique. Au bout d'une heure, elle présente une fissure allant jusqu'au noyau médicamenteux ; vingt minutes plus tard, si on ajoute au suc gastrique environ 2 cc. de ferrocyanure de potassium, il se forme le précipité bleu caractéristique des protosels de fer indiquant que la pilule se désagrège.

D'autres expériences faites avec du *suc pancréatique artificiel* lui montrent que la désintégration de la pilule est analogue à celle qui se produisait dans le suc gastrique, mais toutefois avec un peu plus de rapidité.

2° *Essais « in vivo » sur des lapins.* — Il fait absorber à un lapin un repas composé de croûtes de pain et d'eau, puis une ou plusieurs pilules kératinisées. Deux heures plus tard, il sacrifie le lapin, l'ouvre et lie le cardia et le pylore. Il constate que l'estomac est rempli du pain du dernier repas, et contient, de plus, de l'herbe en bouillie provenant d'un repas précédent. Tout le contenu stomacal est

alors versé dans une passoire dont les trous sont d'un diamètre plus petit que celui d'une pilule. Il fait passer un mince filet d'eau qui entraîne peu à peu la bouillie stomacale, mais il ne put retrouver une seule des pilules absorbées par le lapin. Les résultats de nombreux essais de même genre ont toujours été négatifs.

Dans d'autres épreuves, il faisait absorber à un lapin des pilules kératinisées et sitôt après l'absorption on liait le pylore de l'animal, de façon à maintenir les pilules dans la poche gastrique pendant un certain temps ; au bout de deux ou trois heures, on pratiquait l'examen du contenu gastrique et dans ces cas il n'a jamais pu retrouver les pilules, ce qui prouverait que l'enrobage à la kératine ne résiste pas au suc gastrique.

De notre côté, nous avons fait nos expériences avec des pilules de carbonate de bismuth, que nous avons enrobées soit avec une couche de kératine, soit avec deux couches de kératine, et enfin avec des pilules recouvertes au préalable d'une enveloppe de beurre de cacao avant d'être enrobées de kératine.

Nous avons employé pour ces enrobages une solution acétique de kératine à 7 %.

I. PILULES ENROBÉES D'UNE SEULE COUCHE DE KÉRATINE

1° *Essais à l'eau ordinaire.* — Un quart d'heure après le dépôt de deux pilules dans de l'eau ordinaire, l'attaque de l'enrobage commence et une heure

après ce dépôt, l'enveloppe est complètement détruite.

2° Essais « *in vitro* » dans du suc gastrique naturel.

a) Nous opérons tout d'abord avec du suc gastrique prélevé par tubage et dont le dosage de l'acidité nous donne les chiffres suivants :

$$A. T. = 1,31$$

$$H. = 0,87$$

Dépôt de deux pilules dans ce suc gastrique à 10 h. 25.

A 10 h. 45, on voit apparaître le carbonate de bismuth par endroits.

A 11 h. 30 la pilule est désagrégée.

b) Dans un suc gastrique prélevé également par tubage après un repas d'épreuve et d'acidité moins forte :

$$A. T. = 12,26$$

$$H. = 0,65$$

Les 2 résultats sont absolument identiques aux précédents.

3° Essais « *in vivo* » sur l'homme. Examens radioscopiques. — On fait absorber à un individu normal au point de vue gastrique deux pilules enrobées de kératine à 9 h. 30 du matin, le sujet étant à jeun.

L'examen radioscopique pratiqué à midi n'a permis de déceler aucune pilule dans le tube digestif.

II. PILULES ENROBÉES DE DEUX COUCHES DE KÉRATINE

1° *Essais à l'eau ordinaire.* — Un quart d'heure après le dépôt de plusieurs pilules enrobées à la kératine, dans de l'eau ordinaire l'attaque de l'enrobage commence et se poursuit progressivement.

2° *Essais « in vitro » avec du suc gastrique naturel :*

a) Avec du suc gastrique prélevé par tubage chez un sujet à jeun. Chimisme de ce suc gastrique :

$$\text{A. T.} = 1,97$$

$$\text{H.} = 1,46$$

L'attaque de l'enrobage des pilules déposées dans ce milieu commence au bout de trois quarts d'heure, et au bout de 3 heures cet enrobage est complètement défruit.

b) avec du suc gastrique prélevé par tubage après un repas d'épreuve. Chimisme de ce suc :

$$\text{A. T.} = 3,72$$

$$\text{H.} = 1,89$$

Résultats analogues aux précédents.

c) Avec du suc gastrique prélevé par tubage après un repas d'épreuve. Chimisme de ce suc :

$$A. T = 3,28$$

$$H. = 1,38$$

Mêmes résultats

3° Essais « *in vitro* » avec du suc duodénal. Ce suc duodénal avait été prélevé par tubage.

L'attaque de l'enrobage des pilules déposées dans le suc duodénal est beaucoup plus rapide. Elle commence 7 minutes après le dépôt des pilules.

III. PILULES ENROBÉES DE BEURRE DE CACAO PUIS DE KÉRATINE

Pour vérifier le bien-fondé de l'opinion des auteurs qui ont préconisé l'enveloppement préalable du noyau par un corps gras, nous avons recouvert nos pilules de beurre de cacao fondu et cette couche devenue parfaitement sèche nous les avons enrobées avec une solution acétique de kératine identique à celle que nous avons employée dans les deux cas précédents.

Essais « in vitro » avec des sucs gastriques naturels.

Ces pilules soumises aux mêmes essais précédents, avec des sucs gastriques naturels de différentes provenances, se sont comportées exactement de la même façon.

Essais « in vivo » sur l'homme. Examen radioscopiques.

Premier examen. — On fait absorber à un indivi-

du, à jeun, deux pilules à 6 heures du matin et deux autres à 9 heures, l'examen sous l'écran radioscopique à midi 30 ne permet pas de déceler une seule pilule.

Deuxième examen. — On fait avaler à un autre individu, après repas, une pilule à 5 heures du matin, une autre à 7 h. 1/2 et une dernière à 9 heures.

A 10 h. 45 on retrouve à l'examen radioscopique une seule pilule vraisemblablement dans le duodénum. Par conséquent, les deux dernières pilules absorbées se sont désagrégées avant d'arriver dans le duodénum.

Troisième examen. — On fait avaler à un individu, à jeun, mais reconnu comme ayant un passage pylorique très rapide, deux pilules à 6 heures du matin et deux autres à 9 heures. A 10 h. 15 l'examen radioscopique ne permet de retrouver que deux pilules nettement distinctes dans l'abdomen. En faisant absorber au malade une bouillie barytée, on constate que les deux pilules observées précédemment sont nettement situées au-dessous de l'estomac très certainement dans les premières portions de l'intestin grêle.

Ce sont probablement les deux pilules absorbées à 9 heures du matin car il a été impossible d'apercevoir, soit dans les parties terminales de l'intestin grêle, soit dans le gros intestin un point opaque quelconque (Fig. 6).

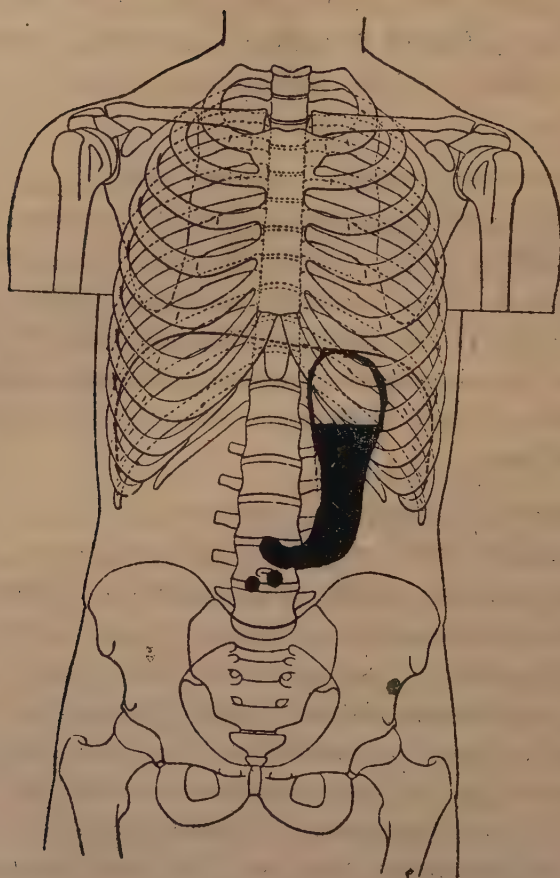


FIGURE 6

Conclusion. — De l'examen radioscopique comme des essais « in vitro » dans du suc gastrique artificiel, du suc gastrique physiologique et du suc duodénal. Il nous apparaît que vraisemblablement les pilules kératinisées ne traversent jamais la poche

gastrique sans subir une désintégration partielle ou totale. Il existe cependant des exceptions pour des cas analogues à celui que nous venons de signaler chez des individus ayant un passage pylorique très rapide.

CHAPITRE VIII

Gélotubes et Glutubes

Nous pensons qu'à cette question de la solubilité des différents enrobages, se rattache celle de la résistance aux sucs physiologiques des gélotubes et des glutubes qu'on emploie assez fréquemment à l'heure actuelle pour l'enrobage immédiat des médicaments.

Ces gélotubes et glutubes sont constitués par deux cupules de forme allongée, de diamètre différent et destinées à s'emboîter facilement l'une dans l'autre. Il suffit donc pour un usage extemporané de déposer les médicaments dans la cupule présentant le plus petit diamètre et de fermer ensuite celle-ci avec la seconde cupule exactement comme on ferme une boîte avec son couvercle.

Les gélotubes sont considérés comme solubles dans l'estomac et les glutubes sont considérés comme insolubles dans l'estomac mais solubles dans l'intestin.

I. GÉLOTUBES. — Ils sont préparés avec de la gélatine pure. On fait une dissolution de gélatine analogue à celle qu'on emploie pour enrober les pilules. On trempe les mandrins dans cette solution. On laisse sécher et on recommence plusieurs fois l'opération de façon à obtenir des cupules d'une épaisseur suffisante.

Nous avons rempli des gélotubes de carbonate de bismuth et nous avons effectué sur ces gélotubes plusieurs essais.

Essais à l'eau ordinaire. — Nous avons constaté le gonflement rapide du gélotube qui au bout d'un temps variant de 2 à 4 heures s'ouvre et laisse échapper son contenu.

Essais « in vitro » dans le suc gastrique naturel. — L'acidité de ce suc était forte.

$$A.^{\circ}T. = 3,05$$

$$H. = 1,28$$

1 heure après le dépôt du gélotube contenant du carbonate de bromure dans le suc gastrique, on note un ramollissement assez grand du gélotube et 4 heures après le dépôt il est complètement dissous.

Essais « in vitro » sur l'homme. Examens radioscopiques. — Ces essais furent pratiqués 3 heures après l'absorption du gélotube et ne nous a pas permis de retrouver le gélotube dans l'abdomen. Il s'est certainement dissous au cours de son passage dans l'estomac. Les gélotubes sont, par conséquent, solu-

blés dans l'estomac et ne peuvent, de ce fait, présenter un intérêt appréciable pour l'administration de médicaments dont on recherche l'action spécialement dans l'intestin.

II. GLUTUBES. — Les glutubes sont préparés avec de la poudre de gluten dont on fait une pâte avec de l'eau et à laquelle on ajoute un peu de glycérine.

On recouvre des mandrins avec cette pâte et on laisse sécher. Il est nécessaire de recommencer quatre à cinq fois l'opération de façon à obtenir une enveloppe assez épaisse. On vernit ensuite les cupules sèches avec un vernis au tolu ou à la Sandaraque, on laisse sécher de nouveau. Puis on retire le mandrin.

Nous avons pratiqué nos essais en employant des blutubes renfermant du carbonate de bismuth.

Essais à l'eau ordinaire. — On constate un gonflement rapide du glutube puis un ramollissement qui va en augmentant d'heure en heure sans toutefois arriver à la mise en liberté du carbonate de bismuth.

Essais « in vitro » dans le suc gastrique naturel. — Le chimisme de ce suc répondait aux caractéristiques suivantes :

$$A.T. = 3,65$$

$$H. = 1,28$$

Deux heures après le dépôt du glutube renfermant du carbonate de bismuth dans ce suc gastri-



PLANCHE IV

Radiographie effectuée 15 h. après l'absorption de glutubes renfermant 0 gr. 30 de tetra-iodo-phénolphtaléine. On aperçoit les glutubes non désagrégés.

que, on note un léger ramollissement qui va en augmentant d'heure en heure, puis 7 heures après le carbonate de bismuth n'est pas encore libéré et 18 heures après le glutube complètement ramolli ne s'est pas désagrégé.

Essais « in vitro » dans le suc duodéal. — On note un ramollissement plus rapide que dans l'essai précédent et une mise en liberté du carbonate de bismuth douze heures après.

Essais « in vivo » sur l'homme. Examens radiographiques. — On a fait absorber à une femme 15 glutubes renfermant chacun 0 gr. 30 de tétraïodo phénolphtaléine pour examen radiographique de la vésicule biliaire.

Une radiographie pratiquée 15 heures plus tard, a montré que ces glutubes ne se sont pas dissous dans l'intestin grêle et on les a retrouvés dans le gros intestin. (Pl. IV).

Nous pouvons conclure de nos essais « in vitro » comme de nos examens radiographiques que des glutubes peuvent parcourir sans être dissous tout le trajet gastro-intestinal.

Conclusions

De la classification établie par Samuel BERNHEIM sur la solubilité des enrobages, classification que nous avons reproduite au début de notre exposé nous retiendrons :

Comme enrobages gastro-solubles, les vernis au Tolu, au copal, à la sandaraque, à la gélatine, l'enrobage à l'argent et au sucre (pilules dragéifiées).

Mais cette liste nous paraît incomplète, en ce qui concerne le salol. Jamais nous n'avons pu voir une pilule enrobée de salol arrivée intacte dans le duo dénum. L'enrobage au salol ne résiste pas à l'action du suc gastrique.

De plus, nous croyons pouvoir dire qu'il y a lieu d'ajouter à cette liste la kératine. Si chez un individu à évacuation stomacale rapide des pilules kératinisées peuvent arriver inattaquées dans l'intestin, en règle générale l'enrobage subit l'action du suc gastrique et éclate dans l'estomac ainsi que nous l'avons constaté dans nos expériences.

Pour le gluten les conclusions à tirer sont moins précises, car nous nous sommes trouvés dans des situations nettement contradictoires. Parfois l'enro-

bage s'est détruit dès le passage de la pilule dans l'estomac, d'autres fois il a résisté très longtemps, jusqu'à 26 heures au point que nous avons retrouvé les pilules intactes dans le côlon descendant. Le gluten est par conséquent un type d'enrobage très infidèle et il ne faut pas lui accorder une valeur absolue.

L'absorption des médicaments sous la forme pilulaire est certainement très pratique mais il ne faut pas attendre des enrobages des services considérables au point de vue physiologique. Vouloir porter, grâce à un enrobage, un médicament à l'endroit même où il doit agir nous paraît un but difficile à atteindre.

Les produits destinés à l'enrobage des pilules que l'on trouve habituellement dans les officines ne semblent pas, d'après nos recherches, pouvoir remplir complètement les desiderata de la médication par voie gastro-intestinale.

Vu, le Doyen,

Vu, le Président de thèse.

RAPAIS.

A. GORIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

Table des Matières

	Pages
Avant-propos	9
Introduction	11
But des enrobages	11
Classification de S. Bernheim	15
PREMIÈRE PARTIE. — Tubage gastrique et duodénal.....	17
I. Tubage gastrique	17
Pratique du tubage	18
Dosage de l'acidité totale	18
Dosage de HCl physiologiquement actif.....	19
II. Tubage duodénal.....	20
Technique	20
Instrumentation	21
Pratique du tubage.....	21
Formule du suc gastrique artificiel.....	24
Formule du suc pancréatique artificiel.....	24
DEUXIÈME PARTIE.....	
Chapitre I. — Enrobage au Tolu, au copal et à la sandaraque	25
Enrobage au Tolu	25
Essais « in vitro »	26
Examens radioscopiques	27
Enrobage au copal	28
Enrobage à la sandaraque	28

Chapitre II. — Enrobage à la gélatine.....	30
Techniques d'enrobages	30
I. Pilules enrobées d'une seule couche de gélatine.	34
Essais « in vitro »	34
Examens radioscopiques	35
II. Pilules enrobées de deux couches de gélatine..	36
Essais « in vitro »	37
Examens radioscopiques.....	37
Chapitre III. — Enrobage à l'argent.....	39
Technique	39
Essais « in vitro »	40
Examens radioscopiques	40
Chapitre IV. — Pilules dragéifiées	42
Techniques	42
Essais « in vitro »	45
Examens radioscopiques	45
Chapitre V. — Enrobage au salet.....	46
Techniques	46
Essais « in vitro »	49
Examens radioscopiques	49
Chapitre VI. — Enrobage au gluten.....	51
I. Pilules enrobées d'une seule couche.....	51
II. — Pilules enrobées de deux couches.....	52
Essais « in vitro »	53
Examens radioscopiques	54
Radiographies	56
La maisine : sa préparation.....	58

Chapitre VII. — Enrobage à la kératine.....	60
Préparation de la kératine	60
Techniques d'enrobage	61
Essais « in vitro ».....	62
I. Pilules enrobées d'une seule couche.....	63
Essais « in vitro ».....	64
Examens radioscopiques	64
II. Pilules enrobées de deux couches.....	65
Essais « in vitro ».....	65
III. Pilules enrobées de beurre de cacao, puis de kératine	66
Examens radioscopiques	66
Chapitre VIII. — Gélotubes et glutubes.....	70
I. Gélotubes	71
Essais « in vitro ».....	71
Examens radioscopiques	71
II. Glutubes	72
Essais « in vitro ».....	73
Examens radiographiques	73
Conclusions	75

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

